

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click **Display Selected**.
- To print/save clean copies of selected records from browser click **Print/Save Selected**.
- To have records sent as hardcopy or via email, click **Send Results**.

☒ Select All
☒ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Format
Display Selected

1. ☒ 1/19/1

007015337

WPI Acc No: 1987-015334/198703

XRAM Acc No: C87-006293

**Oral antibiotics resistant to gastric juices - contain
 9-deoxo-11-deoxy
 9,11-(imino(2-(2-methoxyethoxy)ethylidene)-oxy)-(9S)-e
 basic auxiliary**

Patent Assignee: THOMAE GMBH KARL (THOM)

Inventor: BUSCH U; ETIENNE A; GRUBER P

Number of Countries: 029 Number of Patents: 022

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date
DE 3524572	A	19870115	DE 3524572	A	1985071
EP 208971	A	19870121	EP 86108791	A	1986062
AU 8659876	A	19870115			
JP 62012717	A	19870121	JP 86159913	A	1986070
NO 8602772	A	19870202			
FI 8602898	A	19870111			
DK 8603247	A	19870111			
PT 82949	A	19870918			
HU 42945	T	19870928			
DD 248057	A	19870729			
ZA 8605105	A	19880111	ZA 865105	A	1986070
US 4755385	A	19880705	US 86882999	A	1986070
ES 2000269	A	19880201	ES 86197	A	1986070
IL 79375	A	19900118			
CA 1271138	A	19900703			
EP 208971	B	19910529			
DE 3679463	G	19910704			
DK 165670	B	19930104	DK 863247	A	1986070
NO 175351	B	19940627	NO 862772	A	1986070

KR 9310586 B1 19931030 KR 865492 A 1986070
JP 94088905 B2 19941109 JP 86159913 A 1986070
PH 26147 A 19920318 PH 34006 A 1986071
Priority Applications (No Type Date): DE 3524572 A 19850
Cited Patents: A3...8804; GB 1520963; GB 2132086; No-SR.
3891755; US 4000254; US 4340582

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 3524572	A		10		
EP 208971	A	G			
Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI					
US 4755385	A		7		
EP 208971	B				
Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI					
DK 165670	B			A61K-031/71	Previous Publ. pate
NO 175351	B			A61K-031/71	Previous Publ. pate
JP 94088905	B2			A61K-031/71	Based on patent JP
KR 9310586	B1			A61K-031/71	
PH 26147	A			A61K-009/28	

Abstract (Basic): DE 3524572 A

Solid pharmaceutical formulations for oral use c
-11-deoxy- 9,11-(imino- (2-(2- methoxy ethoxy)ethyli
erythromycin (I) as active ingredient thoroughly mix
auxiliary in ratio 1 mole (I) at least 2 equivs. of
This mixt. (which may opt. contain other auxiliaries
coating which is resistant to gastric juices but whi
pH 5.5-6.8.

USE/ADVANTAGE - The oral pharmaceuticals give ri
long-lasting blood and tissue levels. (I) is an anti
0/1

Abstract (Equivalent): EP 208971 B

Solid pharmaceutical preparations for oral admin
9-deoxo- 11-deoxy-9,11-(imino(2-(2-methoxyethoxy)
ethylidene)-oxy)-(9S)-erythromycin as active substan
in that this active substance is intimately mixed wi
excipient in a ratio of 1 mol. of active substance t
basic excipient and the solid pharmaceutical prepara
this mixture and optionally other excipients are coa
juice-resistant lacquer which releases the active su
range of between 5.5 and 6.8. (16pp)

Abstract (Equivalent): US 4755385 A

Novel solid pharmaceutical prepn. for oral admin

9-deoxo- 11-deoxy-9,11 - (imino (2-(2-methoxyethoxy)-ethylidene)-oxy)-(9S)- erythromycin intimately mixed with excipient, in mol. ratio (a):(b) of 1:2 or more; and in amt. to ensure disintegration, fast resorption and

Prepn. is coated with (d) a gastric juice-resistant release (a) for resorption in the uppermost sections where blood levels of pH 5.5-6.8 are obtained. other than

ADVANTAGE - Can comprise tablet, pellet or granule form obtained from the granules. (7pp)

Title Terms: ORAL; ANTIBIOTIC; RESISTANCE; GASTRIC; JUICE;
; DE; OXY; IMINO; METHOXY; ETHOXY; ETHYLIDENE; OXY; N;
Index Terms/Additional Words: IMINO; METHOXY; ETHOXY; ET
Derwent Class: A96; B03

International Patent Class (Main): A61K-009/28; A61K-031

International Patent Class (Additional): A61K-009/16; A61K-009/26; A61K-009/30; A61K-047/02; C07H-017/08

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A03-A02; A03-A04A1; A04-F04B; A04-V01;
B02-E; B04-B03B; B04-C02A; B05-A01A; B05-A01B
B12-M10B; B12-M11B

Plasdoc Codes (KS): 0218 0231 3152 0418 0502 3013 0537 03202
2020 2606 2607 2729 2766

Polymer Fragment Codes (PF):

001 014 034 04- 040 067 070 074 075 077 081 082 101
445 473 477 525 541 544 545 55& 56& 59& 645 688

Chemical Fragment Codes (M1):

07 G011 G100 H4 H401 H481 H5 H522 H8 J0 J012 J1 J131
M136 M210 M211 M272 M281 M313 M321 M331 M332 M342
M431 M510 M520 M531 M540 M782 M903 R024 R032 R034
V713

08 H7 H721 J0 J011 J1 J171 J2 J271 M210 M211 M212 M220
M221 M222 M231 M232 M233 M262 M272 M281 M320 M520
M530 M540 M782 M903 R024 R032 R034 R038 R052

09 G011 G100 J0 J013 J1 J131 J2 J222 M1 M123 M136 M2
M320 M423 M431 M510 M520 M531 M540 M782 M903 R024
R052 V712

Chemical Fragment Codes (M2):

01 D013 D015 D016 D019 D030 E470 F012 F013 F014 F016
F199 H1 H103 H121 H4 H404 H424 H5 H523 H581 H8 J5
L818 L821 L831 L834 L9 L942 M1 M126 M129 M141 M14
M240 M272 M273 M282 M283 M312 M321 M332 M342 M383
M511 M522 M530 M540 M782 M903 M904 P220 R024 R032

V051 63738

02 A212 A940 C108 C550 C730 C801 C802 C803 C804 C805
M782 M903 M904 M910 R024 R032 R034 R038 R052 6373

03 A111 A119 A212 A220 A313 A940 C101 C108 C550 C730
C805 C807 M411 M431 M782 M903 M904 R024 R032 R034

04 A111 A119 A212 A220 A940 C101 C106 C108 C530 C730
C805 C807 M411 M431 M782 M903 M904 R024 R032 R034

05 A212 A313 A940 A980 C108 C730 C801 C802 C803 C804
M431 M782 M903 M904 R024 R032 R034 R038 R052 6373

06 A111 A940 B115 B701 B713 B720 B815 B831 C108 C802
C807 M411 M431 M782 M903 M904 M910 R024 R032 R034

Chemical Fragment Codes (M6):

10 M903 P220 R024 R032 R034 R038 R052 R111 R120 R280

Ring Index Numbers: 63738


Derwent Registry Numbers: 1151-U; 1202-U; 1278-U; 1287-U
1502-U; 1509-U; 1510-U; 1512-U; 1514-U; 1690-U

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2002 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Display Selected	Format
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	<input type="button" value="Print/Save Selected"/>	<input type="button" value="Send Results"/>
		Full <input type="button" value="v"/>

© 2002 The Dialog Corporation plc

B694E✓

①  **Europäisches Patentamt**
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 208 971
A2

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 86108791.4

⑭ Anmeldetag: 27.08.86

⑮ Int. Cl.: **A 61 K 31/71, A 61 K 9/30,**
A 61 K 47/00

⑯ Priorität: 10.07.85 DE 3524572

⑰ Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH, Postfach 1755,
D-7950 Biberach (Ries) (DE)

⑱ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 21.01.87
Patentblatt 87/4

⑲ Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI LU
NL SE

⑳ Erfinder: Etienne, Alain, Residence Orient 18 Allée du
Peston, F-33160 St. Medard en Jalles (FR)
Erfinder: Gruber, Peter, Dr. Dipl.-Chem.,
Friedrich-Ebert-Strasse 70, D-7950 Biberach 1 (DE)
Erfinder: Busch, Ulrich, Dr. Dipl.-Chem., Köhlerstr. 84/4,
D-7950 Biberach 1 (DE)

㉑ **Feste Arzneimittelformen zur peroralen Anwendung**
enthaltend 9-Deoxy-11-deoxy-8,11-(imino[2-(2-methoxyethoxy)ethyliden]-oxy)-(9S)-erythromycin und Verfahren zu ihrer
Herstellung.

㉒ Beschrieben werden feste Arzneimittelformen zur oralen
Anwendung, die hohe und langanhaltende Blut- und Gewebe-
spiegelergebnisse ergeben, enthaltend 9-Deoxy-11-deoxy-8,11-
[imino[2-(2-methoxyethoxy)ethyliden]oxy]-(9S)-erythromycin
als Wirkstoff, wobei der Wirkstoff mit einem basischen Hilfs-
stoff in einem Verhältnis von 1 Mol Wirkstoff zu mindestens 2
Grammäquivalente basischer Hilfsstoff innig vermischt vorlie-
gen muß, die mit einem magensaftresistenten Lack, der in
einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 8,8 löslich ist, überzogen
sind, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung. Die festen Arznei-
mittelformen umfassen Tabletten, Pellets oder Granulate, aus
letzteren kann auch ein Sirup gefertigt werden.

EP 0 208 971 A2

0208971

DR. KARL THOMAE GMBH
D-7950 Biberach 1

Case 5/938
Dr. Bu/pf

5 Feste Arzneimittelformen zur peroralen Anwendung enthaltend
9-Deoxo-11-deoxy-9,11-[imino{2-(2-methoxyethoxy)ethyliden}-
oxy]-(9S)-erythromycin und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft neue orale, feste Arzneimittelformen enthaltend 9-Deoxo-11-deoxy-9,11-[imino{2-(2-methoxyethoxy)-ethyliden}oxy]-(9S)-erythromycin, im Folgenden AS-E 136 genannt, und Verfahren zu ihrer Herstellung.

- 10 In der DE-A1-2.515.075 (vgl. auch britische Patentschrift Nr. 1 520 963) wird AS-E 136 als eine besonders gut antibakteriell wirkende Substanz beschrieben. Eine gute antibakterielle Wirkung wird vor allen Dingen dann erzielt, wenn diese Substanz in gelöster Form unter Umgehung des Magen-Darm-
- 15 traktes, z.B. intravenös, appliziert wird. AS-E 136 zeigt gegenüber anderen Makrolid-Antibiotika wesentliche Vorteile, da es nur 1-mal pro Tag mit einer Gesamtdosis bis 500 mg appliziert werden muß; es zeichnet sich im Vergleich zu anderen Antibiotika gleichen Strukturtyps, z.B. gegenüber Ery-
- 20 thromycin, durch ungewöhnlich hohe und langanhaltende Gewebespiegel aus.

In üblicher Weise hergestellte oral zu applizierende Formen, die die Substanz AS-E 136 enthalten, führen jedoch nach ihrer Applikation nur zu sehr geringen und meistens schwan-

kenden Gewebespiegelwerten, solche Formen haben sich deshalb bisher für die Applikation dieser Wirksubstanz als ungeeignet erwiesen. Es bestand ein dringendes Bedürfnis, oral zu applizierende Arzneimittelformen, die AS-E 136 enthalten, und diese Nachteile nicht besitzen, aufzufinden bzw. zu entwickeln.

AS-E 136 ist charakterisiert durch eine ausgeprägte Empfindlichkeit in sauren Medien, die Wirksubstanz wird, wie für viele Makrolid-Antibiotika, wie Erythromycin, üblich, bei der Einwirkung von Magensaft (pH 1,0 bis 2,0) in kurzer Zeit zerstört. Das Hauptzersetzungsprodukt des AS-E 136 ist Erythromycylamin, das zwar auch eine antibakterielle Aktivität entfaltet, aber bei oraler Applikation am Menschen in einem nur so geringen Ausmaß resorbiert wird, daß mikrobiologisch wirksame Blutspiegel mit dieser Substanz auch bei sehr hohen Dosierungen nicht oder nur unvollständig aufgebaut werden können. Dies läßt sich anhand der erzielten Werte für die die Flächen unter der Plasmaspiegelkurve (AUC - "area under the curve") verdeutlichen.

Tabelle 1 zeigt die AUC-Werte nach Gabe von Erythromycylamin

Tabelle 1

AUC-Werte (gerundet) von Plasmaspiegeln nach peroraler Gabe als Tablette an 7 Probanden.

25	Proband	AUC bis 24 Stunden post applic. (mcg/ml x h) x 1000
	1	700
	2	300
	3	500
	4	500
30	5	550
	6	100
	7	250

Selbst bei pH-Werten um 5,5, bei denen Erythromycin für eine Resorption bereits ausreichend lang chemisch stabil ist, hält bei AS-E 136 die Hydrolyseempfindlichkeit noch unverändert an. Erst bei pH-Werten um oder über 7,0 gewinnt AS-E 136 an Stabilität, wie sich auch aus den nachfolgenden Tabellen 2 und 3 ergibt:

Tabelle 2

	pH-Wert	% intakte Erythromycin-Base	
		nach 30 Min.	nach 60 Min.
10	1,3	30	10
	4,5	55	50
	5,5	100	85

Tabelle 3

	pH-Wert	% intakte Substanz AS-E 136	
		nach 30 Minuten	
15	1,0	10	
	6,0	20	
	6,5	20	
	7,0	50	
	7,5	80	
20	8,0	95	

Man kann AS-E 136, gegebenenfalls mit weiteren Hilfsstoffen, wie Trägerstoffe und Sprengmittel, auch nicht einfach mit einem magensaftresistenten Lack, der den Wirkstoff erst bei pH-Werten über 7,0 freigibt, umhüllen, da ein derartiger pH-Bereich in dem zur Resorption zur Verfügung stehenden

Magendarmtrakt nicht vorkommt. Dies ergibt sich bereits aus folgenden Überlegungen: Die durchschnittlichen pH-Werte des menschlichen Darmes liegen zwischen 5,0 und 7,0 und zwar 5,0 im obersten Darmabschnitt (Duodenum) und 7,0 im untersten Abschnitt (Colon). Weiterhin ist bekannt, daß das Ausmaß der Resorption in tieferen Darmabschnitten stark eingeschränkt ist. Dies gilt insbesondere für große Moleküle, wie das Makrolid AS-E 136. Es wäre zum Beispiel für einen magensaftlabilen Wirkstoff wie Erythromycin nicht schwierig, eine zuverlässige Arzneiform zu entwickeln, da der Wirkstoff im obersten Darmabschnitt (pH ca. 5 - 5,5) bereits ausreichend stabil ist. Es gehört in diesem Fall zum Stand des Wissens, den Wirkstoff, zum Beispiel mit geeigneten Hilfsstoffen, zu einer Tablette zu verpressen und diese mit sogenannten magensaftresistenten Lacken, wie Celluloseacetatphthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, zu überziehen. Nach Verlassen des Magens löst sich im Darmsaft dieser Lack ab, der Wirkstoff wird gelöst und resorbiert. Dieses bekannte Prinzip ist im Falle von AS-E 136 nicht anwendbar, weil der Wirkstoff, wie aus der Tabelle 2 ersichtlich, erst im pH-Bereich von 7,5 ausreichende Stabilität aufweist. Dieser pH-Wert wird in der Regel jedoch im Darm nicht erreicht bzw. nur im Bereich des Colon transcendens bzw. descendens. Hier aber ist die Arzneiform in den eingedickten Faeces eingeschlossen und das Resorptionsausmaß nur mehr sehr gering.

Die komplexe Abhängigkeit der AS-E 136 Resorption vom pH-Profil in den einzelnen Darmabschnitten und dem aus anderen Gründen abnehmenden Resorptionsausmaß in tieferen Darmbereichen kann mit AS-E-Formen, die aufgrund des gewählten magensaftresistenten Lackes den Wirkstoff in verschiedenen Darmbereichen abgeben, genau gezeigt werden. (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4

AUC-Werte (gerundet) von Plasmaspiegeln von verschiedenen Chargen mit Wirkstoff-Freigabe bei unterschiedlichen pH-Werten

5	Chargen-Nr.	Freigabe pH-Wert	AUC-Werte 0-24 Stunden ($\mu\text{g/ml} \times \text{h}$) $\times 1000$	
			min.	max.
	ZP 234/12	5.0	1.0	56.0
	ZP 234/13	6.2-6.7	650.0	1650.0
10	ZP 234/14	7.0-7.4	130.0	390.0

Die Charge ZP 234/12 besteht aus 23,52% Starterkerne aus 70% Saccharose und 30% Maisstärkepuder, 46,37% Wirkstoff, 15,65% Talk, 5,65% Polyvinylpyrrolidon, 7.05% Hydroxypropylmethyl-cellulosephthalat und 1,96% Rizinusöl; die Charge ZP 234/13
 15 aus 24,91% Starterkerne derselben Zusammensetzung, 49,54% Wirksubstanz, 11,52% Talk, 6,05% Polyvinylpyrrolidon, 4,36% Eudragit S, 1,09% Eudragit L, 1,64% Rizinusöl, 0,91% Magnesiumstearat; die Charge ZP 234/14 aus 23,5% Starterkerne
 20 derselben Zusammensetzung, 46,74% Wirkstoff, 11,60% Talkum, 5,71% Polyvinylpyrrolidon, 7,89% Eudragit S, 1,03% Eudragit L, 2,67% Rizinusöl, 0,86% Magnesiumstearat (die Prozente sind als Gewichtsprozente angegeben, Wirkstoff ist AS-E 136).

Aus obiger Tabelle ist ersichtlich, daß Pellets, die mit einem Lack überzogen sind, der die Freigabe des Wirkstoffs
 25 bei pH 5,0 erlaubt (pH-Bereich im Duodenum am Magenausgang) praktisch keine Blutspiegel an antimikrobieller Wirkung aufweisen. Wählt man einen Überzug für die gleichen Pellets, der eine Freigabe des Wirkstoffs bei einem pH-Wert zwischen
 6,2 und 6,7 gestattet (Bereich des unteren Duodenum bis
 30 Ileum), so erzielt man damit nur schwankende und niedrige Blutspiegel, überzieht man aber diese Pellets mit einem Film, der die Freigabe des Wirkstoffs erst bei einem pH-Wert von 7,0 bis 7,4 erlaubt, so beobachtet man wiederum ein

deutliches Absinken der Blutspiegel. Wird also ein Lack verwendet, der den Wirkstoff in einem Darmbereich mit pH 5,0 freigibt, so tritt praktisch kein Blutspiegel auf, d. h. der Wirkstoff wird rascher zersetzt als resorbiert. Setzt man
5 dagegen den Wirkstoff in einem pH-Bereich frei, in welchem er stabiler ist (pH 7,0 bis 7,4), erzielt man praktisch ebenfalls keinen Blutspiegel, da in diesem Darmbereich (Colon) fast keine Resorption erfolgt. Bei einer Freisetzung des Wirkstoffs durch die Verwendung eines Lacks, der ihn in
10 einem Darmbereich von pH-Werten zwischen 6,2 bis 6,7 freigibt, erreicht man nur sehr mäßige Blutspiegelwerte, da, wie aus der Tabelle 3 ersichtlich ist, die Geschwindigkeit der Wirkstoffzersetzung größer ist als die der Wirkstoffresorption. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich bei Ein-
15 satz der verfügbaren, verschiedenartigsten magensaftresistenten Lacken keine geeignete feste Arzneiform mit zuverlässiger Resorption für AS-E 136 herstellen läßt.

Es wurde nun gefunden, daß sich feste, oral applizierbare Arzneimittelformen, die AS-E 136 enthalten und hohe und gering streuende Blutspiegelwerte garantieren, dann herstellen
20 lassen, wenn man den feinverteilten Wirkstoff innig mit einem basischen Hilfsstoff in einem Verhältnis von 1 Mol Wirkstoff zu mindestens 2 Grammäquivalenten basischer Hilfsstoff vermischt. Die Mischung kann einmal granuliert und gegebenenfalls nach Hinzufügung weiterer Hilfsstoffe, wie Spreng-
25 mittel, Bindemittel, Schmierstoffe, zu Tabletten verpresst werden oder die Mischung wird, gegebenenfalls nach Hinzufügung von Klebstoffen, pelletiert, z.B. durch Auftragen auf Zuckerkügelchen. Außerdem kann die Mischung zur Herstellung
30 von Granulaten, gegebenenfalls nach Hinzufügen weiterer Hilfsstoffe, brikkettiert werden, z.B. mittels eines Walzenkompaktors. Weiter kann die Mischung in einer Schmelze von Fetten, wie Stearylalkoholen, oder von Polyethylenglykolen, suspendiert und in einem Kühlturm zu kleinen, gleichmäßigen
35 Teilchen sprüherstarrt werden. Die nach diesen Verfahren erhaltenen Formen, wie Tabletten, Pellets, Granulate, werden

anschließend mit einem magensaftresistenten Lack, der in dem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 löslich ist bzw. der den Wirkstoff bei einem pH-Wert zwischen 5,5 und 6,8, vorzugsweise 6,0 und 6,4, freigibt, überzogen.

- 5 Ein Beispiel für ein erfindungsgemäßes Produkt zeigt Tabelle 5, auf der die AUC-Werte von Plasmaspiegeln nach Gabe einer Mischung von 100 mg AS-E 136 und 100 mg Magnesiumcarbonat gemäß Beispiel 1 aufgelistet werden.

Tabelle 5

- 10 AUC-Werte (gerundet) von Plasmaspiegeln nach p.o-Gabe von 500 mg AS-E 136 als Tablette an 12 Probanden

	Proband	AUC bis 24 Stunden p.a. (ug/ml x h) x 1000
15	1	2 600
	2	1 900
	3	3 800
	4	1 900
	5	2 100
20	6	2 800
	7	1 500
	8	1 000
	9	2 800
	10	2 600
25	11	2 600
	12	3 800

- Als basische Hilfsstoffe dienen, für sich oder in Kombination miteinander Oxide, Hydroxide oder Carbonate von Magnesium oder Calcium, wie Magnesiumoxid, Magnesiumhydroxid, Magnesiumcarbonat, Magnesiumhydrogencarbonat, Calciumhydroxid, Calciumcarbonat, Magnesiumaluminiumhydroxid, Magnesiumaluminat, oder Carbonate, Hydrogencarbonate oder Hydroxide
- 30

von Natrium oder Kalium, wie Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natrium- oder Kaliumhydroxid, aber auch stark basische Alkalisalze, wie Trinatriumphosphat. Bevorzugte basische Hilfsstoffe sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumoxid und Natriumcarbonat.

Der Wirkstoff und der basische Hilfsstoff sind in einem Verhältnis von mindestens 1 Grammoll Wirkstoff zu 2 Grammäquivalente basischer Hilfsstoff zu vermischen. Eine obere Mengengrenzung des basischen Hilfsstoffes ergibt sich aus der Größe der dabei resultierenden Arzneiformen und/oder aus der physiologischen Verträglichkeit des basischen Hilfsstoffes. Eine volumenmäßig große Arzneimittelform läßt sich schlecht applizieren. Im allgemeinen liegt die obere Grenze des basischen Hilfsstoffes bei 200 Grammäquivalenten. Das bevorzugte Verhältnis von Wirkstoff zu basischem Hilfsstoff beträgt 1 Grammoll Wirkstoff zu 15 bis 50 Grammäquivalenten basischer Hilfsstoff.

Als magensaftresistente Lacke dienen vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Copolymerisate aus Methacrylsäure und -methylester (Eudragit L^(R) und Eudragit S^(R)), Celluloseacetatphthalat, Gemische dieser Lacke, aber auch sonstige Lacke, die sich im Bereich von pH 5,5 und 6,8 auflösen. Die Menge des Lackes wird so gewählt, daß die mit dem entsprechenden Lack überzogenen Formen zwischen 30 Minuten und 2 Stunden magensaftresistent sind; kleine Teile, z.B. Granulate, Pellets, sollten mindestens 30 Minuten, größere Tabletten aber 2 Stunden magensaftresistent sein. Magensaftresistent bedeutet, diese Formen sollten innerhalb der oben genannten Zeiten praktisch nicht den Wirkstoff bei einem Freigabetest mit künstlichem Magensaft nach außen abgeben.

Der Zusatz eines Sprengmittels bringt vor allem bei volumenmäßig großen Arzneimittelformen eine rasche Freisetzung des mit dem basischen Hilfsmittel versehenen Wirkstoffes und

sorgt so für rasch einsetzende Resorption und Wirkung. Das Sprengmittel sorgt z.B. bei Tabletten für den raschen Zerfall in Granulatkörner. Dadurch wird die Oberfläche der Arzneiformmasse vergrößert, der basische Hilfsstoff schützt den säurelabilen Wirkstoff über einen genügenden Zeitraum, innerhalb dessen der Wirkstoff zur Resorption kommt. Die Menge des Sprengmittels wird in Abhängigkeit von dessen Aktivität so bemessen, daß der Arzneiformkern, z.B. Tablettenkern, innerhalb einer Stunde, bevorzugt innerhalb von 30 Minuten zerfällt. Als Sprengmittel kommen die hierfür üblicherweise verwendeten Hilfsstoffe, wie Stärke, Croscarmellose-Natrium (AC-DT-SOL^(R)), Natrium-Stärkeglycolat oder Crospovidone, allein oder in Kombination miteinander in Frage.

Es ist wichtig für alle erfindungsgemäßen Arzneiformen, daß der bis zu pH-Werten von 7 empfindliche Wirkstoff immer in enger Verbindung mit dem basischen Hilfsstoff vorliegt. Dies wird durch das innige Vermischen beider Substanzen und, beispielsweise, durch das Verpressen dieses Gemisches, gegebenenfalls nach Hinzufügung weiterer Hilfsstoffe, zu Tabletten erreicht. Als weitere Hilfsstoffe sind besonders die oben geschilderten Sprengmittel, aber auch sonst übliche Zusatzstoffe, wie Polyvinylpyrrolidon, oder Schmiermittel, wie Magnesiumstearat gemeint. Das zu tablettierende Gut wird befeuchtet, granuliert und das getrocknete Granulat zu Tabletten verpreßt. Eine solche Tablette wird erfindungsgemäß mit einem oben genannten magensaftresistenten Lack überzogen, beispielsweise durch Besprühen mit einer geeigneten Lacklösung.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, das innige Gemisch aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff mit einem Klebstoff, wie Polyvinylpyrrolidon, zu versehen und dieses Gemisch auf Pellet-Starterkerne "aufzukleben". Als Pellet-Starterkerne dienen z.B. ausgerundete Zuckerkügelchen; die Suspension aus Wirkstoff, basischem Hilfsstoff und Klebstoff wird auf diese

Pellet-Starterkerne aufgesprüht. Zur Pelletierung des oben genannten innigen Gemisches eignen sich auch viele andere, an sich bekannte Methoden.

Will man dagegen ein Wirkstoffgranulat herstellen, so kann
5 man auch ein inniges Gemisch aus Wirkstoff, basischem Hilfsstoff und weiteren Zusatzstoffen, z.B. Klebstoffen wie Polyvinylpyrrolidon, in angefeuchtetem Zustand über einen Walzenkompaktor brikettieren. Die dabei erzeugten groben Teilchen werden aufgebrochen, die geeignete Fraktion wird abge-
10 siebt und der Rest nochmals an den Walzenkompaktor zurückgegeben.

Will man besonders kleine und gleichmäßig große Teilchen erzeugen, z.B. für die Herstellung von Arzneimittelsuspensionen, wobei die Teilchen dann bevorzugt einen Durchmesser von
15 0,2 bis 0,5 mm aufweisen sollten, so bedient man sich vorteilhafterweise der Sprüherstarrung. In diesem Fall wird der Wirkstoff mit dem basischem Hilfsstoff in einer Schmelze suspendiert und diese Schmelze in einem Kühlturm versprüht. Als Schmelze eignen sich z.B. Fette bzw. Fettalkohole mit
20 einem scharfen Schmelzpunkt, z.B. Stearylalkohol, aber auch andere Materialien mit ähnlichen physikalischen Eigenschaften, z.B. Polyethylenglykole.

Alle nach diesen Verfahren erhaltenen Teilchen werden jeweils anschließend mit einem magensaftresistenten Lack, der
25 sich in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 löst, überzogen.

Nach dem Ablösen des magensaftresistenten Lackes im Darmtrakt bildet sich um den Wirkstoff eine basische Mikrosphäre mit einem gegenüber der Umgebung erhöhten pH-Wert, der den
30 Wirkstoff in diesem Bereich stabilisiert. Die vorliegenden Teilchen mit ihren Mikrosphären bewegen sich bevorzugt ent-

lang der Darmschleimhaut. Aufgrund des dadurch resultierenden kurzen Diffusionsweges wird es ermöglicht, daß der Wirkstoff weitgehend unzersetzt resorbiert wird, wobei dem Wirkstoff zugute kommt, daß er eine verhältnismäßig hohe Resorptionsrate aufweist im Gegensatz zu Erythromycylamin, seinem Zersetzungsprodukt.

Die Zeichnung zeigt das Auflösungsprofil einer gemäß Beispiel 1 hergestellten Tablette in einem künstlichen Darmsaft von pH 6,0 im Vergleich zu einer Tablette ohne basischen Hilfsstoff. Die Tablettenkerne wurden jeweils in eine USPXX-Apparatur gegeben und bei 100 U/min. mit dem Paddle gerührt. In der Figur ist auf der Ordinate das unzersetzte AS-E 136 in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt. Die Kurve A entspricht der gemäß Beispiel 1 hergestellten Tablette, Kurve B der Vergleichstablette ohne Zusatz basischer Hilfsstoffe.

Die nachfolgenden Beispiele sollen das Wesen der Erfindung erläutern:

Beispiel 1

Zusammensetzung einer Tablette:

	AS-E 136	100 mg	(1)
	Magnesiumcarbonat	100 mg	(2)
5	Polyvinylpyrrolidon, quervernetzt	44,5 mg	(3)
	Polyvinylpyrrolidon	5,0 mg	(4)
	Magnesiumstearat	1,0 mg	(5)
	Celluloseacetatphthalat	24,8 mg	(6)
10	Dibutylphthalat	<u>1,2 mg</u>	(7)
		276,5 mg	

In dem angegebenen Verhältnis werden der Wirkstoff (1), der basische Hilfsstoff (2) und das Sprengmittel (3) gemischt und mit dem Klebstoff (4), gelöst in Isopropanol, befeuchtet, granuliert und getrocknet. Nach Zumischung des Schmiermittels (5) wird das Material zu Tabletten verpreßt, die mit einem Gemisch der Lackkomponenten (6) und (7), gelöst in Äthanol/Methylenchlorid, durch Besprühen überzogen werden.

Die magensaftresistente Tablette wird in einer US P XX-Freigabeapparatur getestet (Paddle-Methode, 100 U/Min., 37°C). Die gleiche Form wird nacheinander in den einzelnen Medien gerührt.

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
1 Stunde	künstl. Magensaft	1,2	0
25 1 Stunde	künstl. Darmsaft	4,5	0
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	21,1
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	98,4

Beispiel 2

Zusammensetzung einer Tablette:

	AS-E 136	100 mg	(1)
	Magnesiumcarbonat	250 mg	(2)
5	Sprengmittel Stärke	44,5 mg	(3)
	Polyvinylpyrrolidon	8,0 mg	(4)
	Magnesiumstearat	1,0 mg	(5)
	Celluloseacetatphthalat	27,7 mg	(6)
	Dibutylphthalat	1,4 mg	(7)
10		432,6 mg	

Wie unter Beispiel 1 angegeben, werden Tabletten mit dieser Zusammensetzung hergestellt. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

	Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
15	1 Stunde	künstl. Magensaft	1,2	0
	1 Stunde	künstl. Darmsaft	4,5	0
	15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	10,9
	30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	99,2

Beispiel 3

20 Zusammensetzung einer Tablette:

AS-E 136	100 mg	(1)
Magnesiumoxid	175 mg	(2)
Sprengmittel Stärke	65 mg	(3)
Mikrokristalline Cellulose	110 mg	(4)

	Polyvinylpyrrolidon	2 mg	(4)
	Magnesiumstearat	2,5 mg	(5)
	Celluloseacetatphthalat	31,8 mg	(6)
	Dibutylphthalat	<u>1,6 mg</u>	(7)
5		482,9 mg	

Wie unter Beispiel 1 angegeben, werden nach dieser Zusammensetzung magensaftresistente Tabletten hergestellt. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

	Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
10	1 Stunde	künstl. Magensaft	1,2	0
	1 Stunde	künstl. Darmsaft	4,5	0
	15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	0
	20 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	77,9
	30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	99,4

15 Beispiel 4

Zusammensetzung einer Tablette:

	AS-E 136	125 mg	(1)
	Aluminiumhydroxid	20 mg	(2)
	Calciumhydroxid	10 mg	(2)
20	Sprengmittel Stärke	35 mg	(3)
	Polyvinylpyrrolidon	6 mg	(4)
	Magnesiumstearat	1 mg	(5)
	Copolymerisat Methacrylsäure-ester (Eudragit L)	18 mg	(6)
25	Triacetin	<u>2 mg</u>	(7)
		217 mg	

0208971

- 15 -

Wie unter Beispiel 1 angegeben, werden nach dieser Zusammensetzung magensaftresistente Tabletten hergestellt. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

	Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
5	2 Stunden	künstl. Magensaft	1,2	0
	15 Min.	künstl. Darmsaft	6,2	32
	30 Min.	künstl. Darmsaft	6,2	96,4

Beispiel 5

Zusammensetzung einer Tablette:

10	AS-E 136	125	mg	(1)
	Natriumcarbonat	125	mg	(2)
	Sprengmittel Stärke	56	mg	(3)
	Polyvinylpyrrolidon	6	mg	(4)
	Magnesiumstearat	3	mg	(5)
15	Celluloseacetatphthalat	30	mg	(6)
	Dibutylphthalat	1,6	mg	(7)
		346.6	mg	

Wie unter Beispiel 1 angegeben, werden nach dieser Zusammensetzung magensaftresistente Tabletten hergestellt. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

	Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
20	2 Stunden	künstl. Magensaft	1,2	0
	15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	24,3
	30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	98,2

Beispiel 6

AS-E 136 enthaltende Pellets:

	AS-E 136	2,8 kg	(1)
	Calciumhydroxid	4,2 kg	(2)
5	Sprengmittel Stärke	1,2 kg	(3)
	Methylcellulose	0,4 kg	(4)
	Polyäthylenglykol 6000	1,4 kg	(5)
	Hydroxypropylmethyl- cellulosephthalat	0,8 kg	(6)
10	Rizinusöl	0,2 kg	(7)
	Talcum	0,4 kg	(8)

Die Komponenten (1) bis (5) werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die befeuchtete und gesiebte Masse extrudiert man durch ein Sieb von 0,8 mm. Die Stränge werden in einem Merurizer gerundet. Die Komponenten (6) bis (8) werden in Isopropanol/Aceton 6:3/v:v gelöst bzw. suspendiert und die Lösung auf die getrockneten Pellets gesprüht. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
20 2 Stunden	künstl. Magensaft	1,2	0
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,4	47,5
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,4	96,9

Beispiel 7

AS-E 136 Granulat:

	AS-E 136	2,72 kg	(1)
	Magnesiumhydrogencarbonat	2,72 kg	(2)
5	Sprengmittel Stärke	0,95 kg	(3)
	Polyvinylpyrrolidon	0,14 kg	(4)
	Celluloseacetatphthalat	3,38 kg	(5)
	Dibutylphthalat	0,09 kg	(6)

- Die Komponenten (1) bis (4) werden gemischt und mit Hilfe
 10 eines Walzenkompaktors brikkettiert. Dieses Material wird
 gebrochen und die Fraktion 0,2-0,45 mm abgeseibt. Feinanteil
 und Grobanteil wird erneut verdichtet und gebrochen. Die
 0,2-0,45 mm großen Teilchen werden mit den Komponenten (5)
 und (6), gelöst in Äthanol/Methylenchlorid 1:1/v:v, überzo-
 15 gen. Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
1 Stunde	künstl. Magensaft	1,2	< 3
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	69
30 Min.	künstl. Darmsaft	6,0	99,3

20 Suspension aus diesem Granulat:

Die überzogenen Teilchen werden anschließend mit den genann-
 ten Zusatzstoffen vermischt und in Wasser suspendiert. Die
 Suspension enthält pro 20 ml:

0208971

- 18 -

	magensaftresist. AS-E 136 Granulat	919,2 mg
	Zitronensäure	150,0 mg
	Saccharose	5000,0 mg
	Natrium-Saccharinat	5,0 mg
5	Orange Aroma	60,0 mg
	Xanthan-Gummi	125,0 mg

Beispiel 8

AS-E 136 Pellets:

	AS-E 136	1,8 kg	(1)
10	Trinatriumphosphat	1,2 kg	(2)
	Stearylalkohol	6,0 kg	(3)
	Milchzucker	0,5 kg	(4)
	Copolymerisat Methacryl- säure-ester (Eudragit S)	2,2 kg	(5)
15	Hydroxypropylmethylcellulose- phthalat (HP 55)	0,8 kg	(6)
	Talcum	3,0 kg	(7)

- Der Stearylalkohol (3) wird bei 75°C geschmolzen, die Komponenten (1), (2) und (4) werden darin kräftig suspendiert.
- 20 Die Suspension wird über eine Einstoffphase in einem Kühlturm versprüht. Die sprüherstarrten Teilchen (mehr als 80 % zwischen 0,2 und 0,5 mm Durchmesser) werden mit den Lackkomponenten (5), (6) und (7), gelöst bzw. suspendiert in Isopropanol/Aceton (1:1, v:v) vorsichtig versprüht, um ein Zusammenkleben der feinen Teilchen weitgehend zu vermeiden.
- 25 Freigabewerte in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert:

Zeit	Medium	pH-Wert	Freigabe in %
30 Min.	künstl. Magensaft	1,2	< 3
15 Min.	künstl. Darmsaft	6,5	74
30 30 Min.	künstl. Darmsaft	6,5	99,1

Patentansprüche

1. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung, enthaltend 9-Deoxy-11-deoxy-9,11-[imino[2-(2-methoxyethoxy)ethyliden]-oxy]-(9S)-erythromycin als Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß dieser Wirkstoff mit einem basischen Hilfsstoff in einem Verhältnis von 1 Mol Wirkstoff zu mindestens 2 Gramm-äquivalenten basischer Hilfsstoff innig vermischt vorliegt und die aus dieser Mischung und, gegebenenfalls, anderen Hilfsstoffen angefertigten festen Arzneimittelformen mit einem magensaftresistenten Lack, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 den Wirkstoff freigibt, überzogen sind.

2. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß diese ein Sprengmittel enthalten.

3. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die innige Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff zusammen mit üblichen Hilfsstoffen zu Tabletten verpreßt ist und die Tabletten mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 den Wirkstoff freigibt.

4. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die innige Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff zu Pellets geformt vorliegt und die Pellets mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 den Wirkstoff freigibt.

5. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die innige Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff zu Granu-

laten geformt vorliegt und die Granulate mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 den Wirkstoff freigibt.

- 5 6. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die innige Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff in Form von sprüherstarrten sphäroiden Teilchen vorliegt, die mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 den Wirkstoff freigibt.
- 10 7. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß diese mit einem Lack überzogen sind, der in einem pH-Bereich zwischen 6,0 und 6,4 den Wirkstoff freigibt.
- 15 8. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß als basische Hilfsstoffe Magnesiumoxid, Magnesiumhydroxid, Magnesiumcarbonat, Magnesiumhydrogencarbonat, Calciumhydroxid, Calciumcarbonat, Magnesiumaluminiumhydroxid, Magnesiumaluminat, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, 20 Kaliumhydrogencarbonat, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Trinatriumphosphat in einem Verhältnis von 1 Grammoll Wirkstoff zu 2 bis 50 Grammäquivalenten basischer Hilfsstoff vorliegen, die Formen mit einem Lack aus Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Copolymerisaten aus Methacrylsäure und -me- 25 thylester, Celluloseacetatphthalat oder Gemischen dieser Verbindungen mengenmäßig so überzogen sind, daß die Überzüge bis zu 2 Stunden magensaftresistent bleiben und die Mischung aus Wirkstoff und basischem Hilfsstoff noch weitere Hilfsmittel enthält.
- 30 9. Feste Arzneimittelformen zur oralen Anwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß als basischer Hilfsstoff eine Mischung verschiedener basischer Hilfsstoffe vorliegt.

10. Verfahren zur Herstellung fester Arzneimittelformen zur oralen Anwendung enthaltend 9-Deoxo-11-deoxy-9,11-[imino-[2-(2-methoxyethoxy)ethyliden]oxy]-(9S)-erythromycin als Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß dieser Wirkstoff mit
5 einem basischen Hilfsstoff in einem Verhältnis von 1 Mol Wirkstoff zu mindestens 2 Grammäquivalenten basischer Hilfsstoff innig vermischt wird und entweder

a) diese innige Mischung nach Zusatz weiterer Hilfsmittel granuliert und zu Tabletten verpreßt oder

10 b) diese innige Mischung mit einem Klebstoff versehen und pelletiert oder

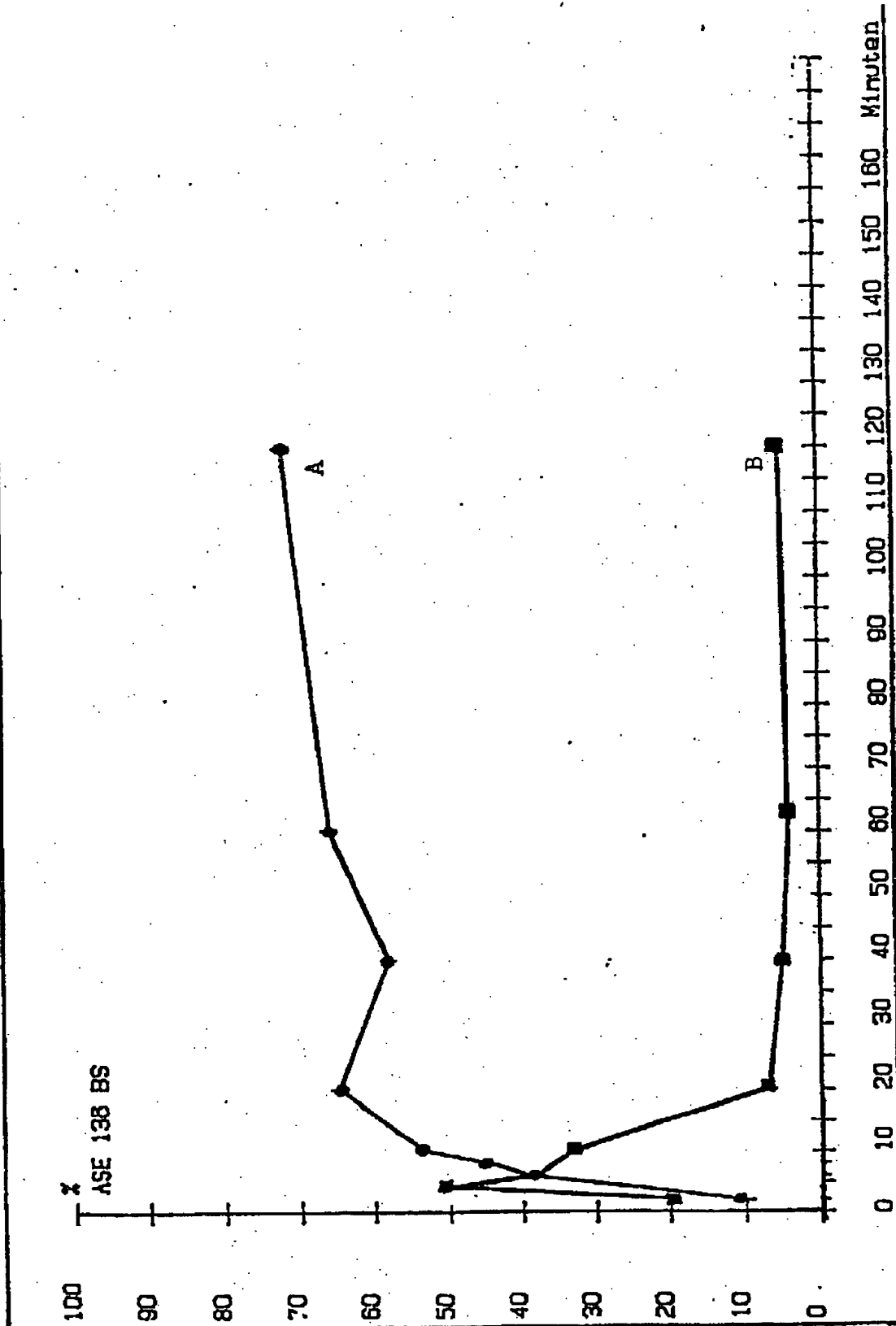
c) diese innige Mischung kompaktiert, zu einem Granulat aufgebrochen und hieraus eine Fraktion der gewünschten Granulatgröße ausgesiebt oder

15 d) diese innige Mischung in einer Schmelze suspendiert und die Schmelze in einem Kühlturm zu sphäroiden Teilchen bestimmter Durchmesser versprüht wird

und die so erhaltenen Formen anschließend mit einem magensaftresistenten Lacküberzug versehen werden, der den Wirkstoff in einem pH-Bereich zwischen 5,5 und 6,8 freigibt,
20 und, gewünschtenfalls, die nach den Verfahrensschritten c) oder d) erhaltenen Teilchen in einem Suspensionsmittel zur Herstellung eines Sirups suspendiert werden.

111

0208971



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.